

REACTION DU CUPRATE DE TERTIOBUTYLLITHIUM SUR QUELQUES α -BROMOCETONES
 POSSIBILITES DE DESHALOGENATION ET DE β -ALKYLATION DE CETONES SATUREES PAR ADDITION 1-4

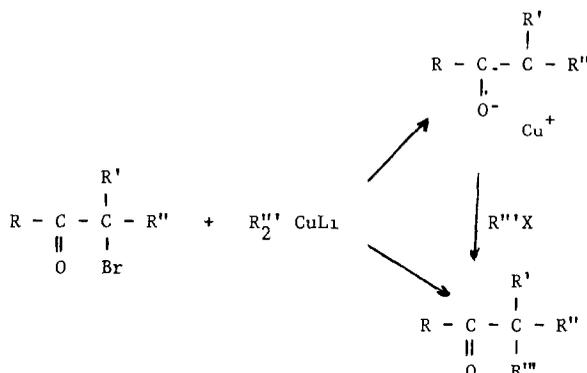
Jacques-Emile DUBOIS, Pascal FOURNIER et Claude LION

(Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université de Paris VII, associé au C N R S ,
 1, rue Guy de la Brosse, 75005 - PARIS - France)

(Received in France 29 September 1975, received in UK for publication 20 October 1975)

Nous avons décrit une méthode d' α -alcoylation de cétones, via leurs dérivés α -bromés, par action des homocuprates d'alcoyllithium (1) Cette réaction exploite la faible réactivité des homocuprates vis-à-vis de la fonction carbonyle (2,3,4,5) et leurs possibilités de couplage, avec formation de liaison carbone-carbone par substitution de groupes halogènes même peu activés (6,7,8) Elle permet l'introduction régiospécifique d'un groupe alcoyle primaire, secondaire et pour la première fois tertiaire sur une cétone de squelette intermédiaire

Nous avons proposé la coexistence de deux mécanismes d'alcoylation d'une part un échange halogène-métal (C-métallation) avec formation d'un énolate de cuivre intermédiaire, d'autre part une substitution directe qui, seule, rend compte de l'alcoylation par un groupe tertiaire



Dans cette note nous montrons qu'il est possible pour certaines cétones saturées d'être alcoylées au-delà du carbone α

On fait réagir ces α -bromocétones avec quatre équivalents de cuprate de tertiobutyllithium (12) dans l'éther à -78° (6) puis hydrolyse le mélange réactionnel ou additionne un halogénure d'alcoyle avant hydrolyse. Les cétones isolées se trouvent dans le TABLEAU II.

TABLEAU II

SYNTHÈSE DE CÉTONES ENCOMBRÉES PAR ACTION DU CUPRATE DE TERTIOBUTYLLITHIUM SUR LES α -BROMOCÉTONES

Expéri- ence N°	Bromo- cétone de	Addition au milieu de	Cétones obtenues (Rdt %)	
1	<u>1</u>	H ₂ O	<u>t</u> BuCO <u>1</u> Pr (51)	<u>t</u> BuCOCH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{tBu} \\ \text{Me} \end{cases}$ (22)
2	<u>1</u>	MeI	<u>t</u> BuCO <u>t</u> Bu (51)	<u>t</u> BuCOCH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{tBu} \\ \text{Me} \\ \text{Me} \end{cases}$ (21)
3	<u>1</u>	EtI	<u>t</u> BuCO <u>t</u> Am (42)	<u>t</u> BuCOCH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{tBu} \\ \text{Et} \\ \text{Me} \end{cases}$ (14)
4	<u>2</u>	H ₂ O	<u>t</u> BuCO <u>sec</u> Bu (75)	<u>t</u> BuCOCH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{tBu} \\ \text{Et} \end{cases}$ (6)
5	<u>5</u>	H ₂ O	<u>t</u> BuCOCH <u>Et</u> ₂ (78)	<u>t</u> BuCOCH $\begin{cases} \text{CH}(\text{tBu})(\text{Me}) \\ \text{Et} \end{cases}$ (6)
6	<u>3</u>	H ₂ O	<u>t</u> AmCO <u>1</u> Pr (56)	<u>t</u> AmCOCH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{tBu} \\ \text{Me} \end{cases}$ (20)
7	<u>3</u>	MeI	<u>t</u> AmCO <u>t</u> Bu (51)	<u>t</u> AmCOC $\begin{cases} \text{CH}_2\text{tBu} \\ \text{Me} \\ \text{Me} \end{cases}$ (24)
8	<u>4</u>	H ₂ O	<u>t</u> BuMe ₂ CCO <u>1</u> Pr (61)	<u>t</u> BuMe ₂ CCOCH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{tBu} \\ \text{Me} \end{cases}$ (11)

Les résultats montrent que l'hydrolyse conduit aux cétones réduites (exp 1,4,5,6,8) alors que l'action d'un halogénure d'alcoyle fournit les cétones alcoylées correspondantes (exp 2,3,7). Si la méthylation avec l'iodure de méthyle est quantitative dans l'éther à température ambiante (exp 2,7), l'éthylation avec l'iodure d'éthyle ne se produit pas dans ces conditions, nous avons opéré dans l'hexaméthylphosphotriamide à 80° , milieu bien connu pour favoriser cette réaction (13). La possibilité de méthyler quantitativement l'énolate de la cétone β -tertiobutylée B montre que dans les cas étudiés, nous n'obtenons pas de substitution directe en α de la cétone par le groupe tertiobutyle.

Cette nouvelle réaction permet la synthèse de cétones difficiles à obtenir par ailleurs, de plus, elle met en évidence la basicité du cuprate de tertiobutyllithium avec possibilité de générer "in situ" une cétone α,β -insaturée (14) La synthèse de cétone β -substituées est particulièrement intéressante si l'on considère les difficultés d'accès aux cétones α,β -éthyléniques (15), néanmoins la formation de ces cétones dépend beaucoup de la possibilité d'éliminer un hydrogène en β Si la réaction d'élimination est relativement aisée avec un groupe isopropyle [trace DARC (2000)] (exp 1,6,8), elle devient plus difficile avec un groupe secbutyle [trace DARC (2100)] (exp.4) et diéthylméthyle [trace DARC (2200)] (exp. 5) Dans le cas d'un groupe isobutyle [trace DARC (1110)] ou néopentyle [trace DARC (1111)], elle est impossible et une étude précédente a montré que l'on obtenait que la réaction d' α -substitution (1).

Dans ces conditions, il est cependant remarquable de pouvoir générer l'énolate B Sa synthèse a été décrite par ailleurs en additionnant un cuprate d'alcoyllithium sur une cétone α,β -éthylénique (16,17,18) Dans ce dernier cas contrairement à ce qui se passe dans nos expériences 2,3 et 7, la méthylation directe de B n'est guère possible dans l'éther et nécessite le passage au diméthoxyéthane (18)

En conclusion, l'existence d'une nouvelle réaction du cuprate de tertiobutyllithium sur les cétones α -bromées a été confirmée Ainsi, à côté de l'échange halogène-métal, une réaction de β -tertiobutylation a été mise en évidence

- (1) J.E Dubois, C. Lion et C Moulinau, Tetrahedron Letters, 1971, 177, J E Dubois et C. Lion, C R Acad Sci, 1971, 272C, 1377, Tetrahedron, 1975, 31, 1227
- (2) J E. Dubois, M Boussu et C Lion, Tetrahedron Letters, 1971, 829
- (3) C. Jallabert, N T Luong Thi et H Rivière, Bull.Soc chim Fr, 1970, 797
- (4) G.H Posner, C E Whitten et P E McFarland, J.amer Chem.Soc, 1972, 94, 5106
- (5) L.T Scott et W.D Cotton, Chem.Comm, 1973, 320
- (6) A.F Worm et J W Brewster, J Org Chem., 1968, 33, 949
- (7) E.J Corey et G H Posner, J amer Chem Soc, 1968, 90, 5615
- (8) E.J Corey, J A Katzenellenbogen et G H Posner, Ibid., 1967, 89, 3911
- (9) J.E Dubois et H Viellard, Bull Soc Chim Fr, 1968, 900, J E Dubois et D Laurent, Ibid, 1969, 1304
- (10) A. Haller et E Bauer, Ann Chim, 1909, 29, 313.
- (11) J. Colonge et J. Grenet, Bull Soc Chim Fr., 1954, 1304
- (12) Le tertiobutyllithium utilisé est une solution commerciale environ 2M dans le pentane
- (13) J et J F Fauvarque, Ibid, 1969, 160
- (14) Une réaction d'élimination identique a déjà été observée avec l'iodocyclohexane et le cuprate de nbutyllithium, réf 7
- (15) J.C Floyd, Tetrahedron Letters, 1974, 2877 et réf citées
- (16) G H Posner, C E Whitten, J J Sterling et D J. Brunelle, Ibid, 1974, 2591, J amer.Chem.Soc, 1975, 97, 107
- (17) R M Coates et L O Sandefur, J.Org Chem, 1974, 39, 275
- (18) R K Boeckman, Ibid, 1973, 38, 4450